

DER EINFLUSS VON ATROPIN UND SCH 1000
AUF DIE MAGENSEKRETION UND DIE MAGEN-
SCHLEIMHAUTDURCHBLUTUNG WACHER HUNDE

Anne Brunier

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0108

Aus dem Physiologischen Institut
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DER EINFLUSS VON ATROPIN UND SCH 1000
AUF DIE MAGENSEKRETION UND DIE MAGEN-
SCHLEIMHAUTDURCHBLUTUNG WACHER HUNDE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Anne Brunier
aus Wittlich

Mainz, Juni 1973

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. O. HARTH
Referent: Prof. Dr. F. WALDECK
Korreferent: Prof. Dr. Dr. G. THEWS

Tag der mündlichen
Prüfung: 14. November 1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLECHEN 1
TELEFON 0 6132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODEN	3
	1. Tiermaterial, Narkose und operative Implantation des Magenfistelrohres	3
	2. Aminopyrinclearance am wachen Hund	4
	A. Prinzip der Aminopyrinclearance	4
	B. Experimentelle Durchführung der Aminopyrinclearance	7
	a) Versuchsaufbau	7
	b) Aminopyrin-Analyse in Blut und Magensaft	8
	c) Auswertung der Analysenergebnisse	9
	C. Weitere Analysen des Magensaftes	11
	3. Untersuchte Substanzen	11
	4. Biometrische Bearbeitung der Meßergebnisse	12
III.	ERGEBNISSE	13
	1. Die Wirkung von Atropin (A) und Sch 1000 (S) auf das Magensaftvolumen (V), die Wasserstoff- ionenkonzentration (H) und den Quotienten R an wachen Magenfistelhunden während einer Histamin- Dauerinfusion	13
	2. Statistische Auswertung der Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf die Magensekretion und die Aminopyrinclearance	14
	A. Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf das Magensaftvolumen	14
	B. Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf die Wasserstoffionenkonzentration und auf die sezernierte Säuremenge	15

C.	Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf den Quotienten R und die Magenschleimhautdurchblutung	16
D.	Zusammenfassender Vergleich von Atropin und Sch 1000	17
IV.	DISKUSSION	18
1.	Diskussion der Methodik	18
A.	Die Aminopyrinclearance als Maß der Magenschleimhautdurchblutung	18
B.	Eigene methodische Neuerungen	21
C.	Fehlermöglichkeiten	22
2.	Diskussion der Ergebnisse	24
A.	Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf die Sekretionsparameter	24
B.	Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf den Quotienten R und die Aminopyrinclearance	26
V.	ZUSAMMENFASSUNG	32
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	39

I. E I N L E I T U N G

Die Durchblutung des Magens und insbesondere die Durchblutung der Magenschleimhaut hat seit langem Interesse erregt, konnte jedoch aus methodischen Gründen nicht in befriedigender Weise angegangen werden. Entsprechende Bemühungen zur Durchblutungsmessung der Magenschleimhaut mit Hilfe von Wärmeleitsonden (DIEZEMANN, 1966) konnten von der methodischen Konzeption her bestenfalls Relativwerte ergeben. Außerdem waren sie durch das Problem belastet, entsprechende Sonden ohne allzu großes Trauma über längere Zeit an einer Stelle der Magenwand zu fixieren. Durchblutungsmessungen mit Hilfe elektromagnetischer Flowmeter, die u. a. von JACOBSON et al. (1966) durchgeführt wurden, oder entsprechende Messungen des totalen venösen Ausflusses (WILLOX et al., 1961) haben den Nachteil, daß sie nicht zwischen der besonders interessierenden Magenschleimhautdurchblutung und der Muskeldurchblutung differenzieren.

Zur quantitativen Erfassung der Magenschleimhautdurchblutung hat sich vor allem die Gruppe von JACOBSON um die Entwicklung der Aminopyrin-Clearance bemüht. Mit Hilfe dieser Methode (JACOBSON, 1968) ist es nun möglich, an wachen Versuchstieren quantitativ die Magenschleimhautdurchblutung bei gleichzeitiger Messung der Magensekretion zu bestimmen. Durch dieses

Verfahren wurden in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen mit gastrointestinalen Hormonen und anderen die Magensekretion sowie die Magengefäße beeinflussende Substanzen durchgeführt.

So untersuchten JACOBSON et al. (1966) die Magenschleimhautdurchblutung unter dem Einfluss von Urecholin, Vasopressin, Isoproterenol, Adrenalin und Sekretin, während COWLEY et al. (1969) über die Wirkung von Gastrinpentapeptid, Gastron und Sekretin berichten. An stimulierenden Substanzen wurden vor allem der Effekt von Histamin (JACOBSON et al., 1966), Insulin und 2-desoxy-d-glucose (SWAN et al., 1967) untersucht. Demgegenüber gibt es nur wenig entsprechende Studien mit sekretionshemmenden Substanzen. Hierzu gehören Untersuchungen über Pitressin (JACOBSON et al., 1966) und Prostaglandin E₁ (JACOBSON, 1970). Atropin wurde nur in einer einzigen Studie von SWAN et al. (1967) in seiner Wirkung auf die durch Insulin bzw. 2-desoxy-d-glucose stimulierte Magensekretion untersucht.

Aus diesen Gründen sollte durch die vorliegenden Untersuchungen an Hunden mit Ganzmagenfisteln die Wirkung von Atropin und dem neu-entwickelten Anticholinergikum Sch 1000 auf die durch Histamin stimulierte Magensekretion und die Magenschleimhautdurchblutung untersucht werden. Neben dem grundsätzlichen Einfluß der Anticholinergika interessierte dabei insbesondere, ob die Beziehung zwischen Magensekretion und Schleimhautdurchblutung durch diese Substanzen eine Veränderung erfährt.

II. M E T H O D E N

1. Tiermaterial, Narkose und operative Implantation des Magenfistelrohres

Die Versuche wurden an 8 männlichen und 7 weiblichen, klinisch gesunden Bastardhunden mit einem Körpergewicht von 12 - 20 kg durchgeführt (4 männliche und 4 weibliche Hunde bei den Versuchen mit Atropin sowie 4 männliche und 3 weibliche Hunde bei den Versuchen mit Sch 1000). Die Tiere wurden jeweils 20 h vor der Operation nüchtern gesetzt, hatten jedoch freien Zugang zu Wasser. Zur Narkosevorbereitung wurde jeweils 0,05 ml N-(d-dimethyl-amino-propyl)-3-propionyl-phenotiazin (Combelen^R) subkutan injiziert. Die anschließende Narkose wurde mit Pentobarbital-Natrium (Nembutal^R) in einer Dosis von 40 mg/kg i. v. durchgeführt.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle entlang der Linia alba wurde in den ventralen Teil des Magens im Antrumbereich, nahe der großen Curvatur eine sog. Gregory-Kanüle eingebunden (GREGORY, 1950). Die Kanüle wurde sodann auf der rechten Abdominalseite durch die Bauchwand herausgeführt und durch eine gelochte Platte sowohl von der Innenseite als auch von außen fixiert. Das außenstehende, freie Ende der Kanüle wurde durch eine aufgeschraubte Kappe aus V2A-Stahl verschlossen, die nur während der Versuche abgenommen wurde.

Die Lage des Fistelrohres im Hund war insgesamt so gewählt, daß der im Magen befindliche Anteil des Fistelrohres bei stehendem Versuchstier stets an der tiefsten Stelle des Magens lag. Am Operationstag und dem ersten darauffolgenden Tag erhielten die Tiere lediglich Wasser ad libitum. Vom zweiten postoperativen Tag an wurde für insgesamt 4 Tage Haferschleim verfüttert und anschließend auf die gewohnte Ernährung mit Altromin H (Altrogge) umgestellt. Die Gabe eines Antibiotikums war nur in Einzelfällen bei verzögerter Wundheilung erforderlich. Der postoperative Heilungsverlauf war nach 8 - 10 Tagen abgeschlossen, d. h. die Bauchwunden waren verheilt und das Gewebe um die Fistel hatte sich reizlos und dicht geschlossen. Nach diesem Zeitraum konnten die Tiere aus Einzelboxen mit anderen Hunden zusammen in größeren Zwingern gehalten werden.

2. Aminopyrinclearance am wachen Hund

A. Prinzip der Aminopyrinclearance

Die Aminopyrinclearance ist das einzige bisher bekannte Verfahren, mit dessen Hilfe es möglich ist, die Magenschleimhautdurchblutung quantitativ zu messen (JACOBSON et al., 1966). Diesem Verfahren liegt das allgemeine Prinzip aller Clearance-Untersuchungen zugrunde: Unter Clearance versteht man diejenige Plasma-

menge, die beim Durchfluß durch ein Organ von einer Clearance-Substanz vollständig befreit wird (SMITH, 1951). Zur Bestimmung der Magenschleimhautdurchblutung am Hund wird Aminopyrin als Clearance-Substanz benutzt. Da Aminopyrin eine schwache Base ist, liegt es bei dem pH-Wert des Blutes um 7,4 praktisch undissoziiert vor. Die Substanz kann im undissoziierten Zustand aufgrund ihrer Lipoidlöslichkeit aus dem Blutplasma durch die angrenzenden Membranen in das Magenlumen diffundieren. Im sauren Milieu des Magensaftes dissoziiert Aminopyrin unmittelbar, und das entstandene Aminopyrin- An- und Kation können nicht mehr in das Plasma der Magenschleimhautkapillaren zurückdiffundieren. Aufgrund der momentanen Dissoziation im Magensaft wird zwischen Magensaft und Blutplasma beständig ein Konzentrationsgradient aufrecht erhalten, und der Übertritt der Substanz läuft bei Aufrechterhaltung eines entsprechenden Blutspiegels in der beschriebenen Weise fortlaufend ab. PARKHURST et al. (1957) haben diese Zusammenhänge durch das folgende Schema verdeutlicht:



Die Gleichgewichtseinstellung zwischen der Aminopyrin-konzentration im Magensaft und der Substanzkonzentration im Blutplasma kann nach der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung errechnet werden:

$$R = \frac{G}{P} = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_g)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}}$$

Hier bedeuten:

G = Konzentration von Aminopyrin im Magensaft

P = Konzentration von Aminopyrin im Blutplasma

pK_a = Dissoziationskonstante von Aminopyrin

$\frac{pH_g}{pH_p}$ = pH-Werte von Magensaft und Blutplasma

Bei einem pK_a für Aminopyrin von 5 und einem Magensaft- bzw. Plasma-pH von 1 bzw. von 7 ergibt sich im Idealfall ein theoretischer Wert für R (= G/P) von 10⁴. Hierbei wird jedoch unterstellt, daß es keine obere Grenze für den Aminopyrin-Übertritt aus dem Plasma in den Magensaft gibt. Tatsächlich liegt die praktisch gemessene Ausscheidungsrate von Aminopyrin in den Magensaft jedoch deutlich niedriger als dieser theoretisch ermittelte Wert. So hat sich in Hunderversuchen gezeigt, daß R bei einem intakten, gut sezernierenden Magen zumeist um 40 liegt (JACOBSON et al., 1966).

B. Experimentelle Durchführung der Aminopyrinclearance

a) Versuchsaufbau

Die Hunde wurden frühestens 3 Wochen nach der Operation zu Kontrollversuchen herangezogen. Bei diesen Vorversuchen wurden sie einerseits an den Pavlov-Stand gewöhnt und gleichzeitig geprüft, ob sie eine regelmäßige Magensaftsekretion aufwiesen. 24 h vor jedem Versuch erhielten die Tiere ihre letzte Nahrung. Zur Blutentnahme wurde jeweils ein PVC-Katheter in die Vena saphena eingeführt und bis zur Vena cava vorgeschoben. Die Dauerinfusion von Aminopyrin geschah durch einen zweiten PVC-Katheter, der in die Vena cephalica antebrachii eingeführt wurde. Der Magensaft wurde mit Hilfe einer Plastikflasche, die an dem Magenfistelrohr befestigt wurde, gesammelt. Zu Beginn jeden Experimentes wurde zur Bestimmung der O-Werte spontan sezernierter Magensaft gesammelt sowie jeweils 5 ml Blut entnommen. Hiernach erhielten die Tiere als Initialdosis eine einmalige, rasche intravenöse Infusion von 0,5 mg/kg Aminopyrin, der eine konstante Dauerinfusion dieser Substanz folgte. Die Infusion wurde in einem Volumen von 30 ml/h verabreicht. Die Infusionslösung bestand aus 0,9 %iger Kochsalzlösung, die zur Steigerung der Magensaftsekretion eine solche Konzentration an Histaminbase

(entsprechend 114 $\mu\text{g/kg}$ Histamindiphosphat) enthielt, daß jedem Versuchstier 40 $\mu\text{g/kg h}$ infundiert wurde. Zur Clearance-Bestimmung enthielt diese Lösung zusätzlich Aminopyrin in einer Menge, daß jedem Versuchstier 10 mg/kg h infundiert wurde. Nach einer Äquilibrierungszeit von 1 h wurden anschließend in 15 min-Perioden der sezernierte Magensaft und gleichzeitig eine Blutprobe entnommen. Die Injektion des zu untersuchenden Pharmakons erfolgte erst nachdem die Magensaftsekretion für wenigstens drei 15 min-Perioden konstant geblieben war. Nach Injektion des Pharmakons wurde dessen Wirkung für jeweils 6 - 10 weitere 15 min-Perioden verfolgt.

b) Aminopyrin-Analyse in Blut und Magensaft

Die Konzentrationsbestimmungen von Aminopyrin in den Magensaft- und Plasmaproben wurden nach der Methode von BRODIE und AXELROD (1950) durchgeführt. Hiernach werden 0,05 ml Magensaft oder 1 ml Plasma mit 0,5 ml 1n NaOH sowie 10 ml Dichloraethylen versetzt. Dabei entsteht im Reagenzglas eine Dichloraethylenphase sowie eine wässrige, alkalische Phase. Eine solche Probe wird nun 10 min intensiv geschüttelt (IKA-Schüttler S-20 der Firma Janke und Kunkel) und bleibt sodann 5 min stehen. Anschließend wird sie bei 2.500 U/min in einer Hochgeschwindigkeitszen-

trifuge (Superspeed RC-2 der Firma Servall) für 5 min zentrifugiert. Das in der Probe enthaltene Aminopyrin ist nun aufgrund seiner Löslichkeit vollständig in die Dichloraethylenphase übergetreten. Nach Absaugen der überstehenden Wasserphase wird jeder Probe 5 ml 0,2 m Natriumperborat zugegeben, die Probe für 1 min geschüttelt und in der oben beschriebenen Weise erneut zentrifugiert. Von der hierdurch gereinigten Dichloraethylenphase werden 5 ml entnommen und mit 5 ml 0,1 n HCl für 5 min geschüttelt und wiederum wie oben angegeben zentrifugiert. Dabei geht das Aminopyrin aufgrund seiner Affinität zum sauren Medium aus der Dichloraethylenphase vollständig in die wässrige Phase über, in der es aufgrund des sauren pH-Wertes dissoziiert vorliegt. Etwa 3 ml dieser wässrigen Phase werden schließlich in einer 10 mm Quarzküvette bei 260 nm in einem UV-Spektralphotometer (Spektralphotometer PMQ-II der Fa. C. Zeiss) gegen 0,1 n HCl als Eichlösung gemessen.

c) Auswertung der Analysenergebnisse

Die Aminopyrinkonzentration in Magensaft und Blutplasma wurde anhand einer separat ermittelten Eichkurve errechnet. Aufgrund der Linearität der Eichkurve unterhalb einer Konzentration von 200 µg/ml

wurden die Probenverdünnungen so gewählt, daß die gemessenen Konzentrationen stets unter diesem Wert lagen. Hierbei wurden sowohl für die Magensaftanalysen als auch für die Bestimmung der Plasmawerte der Extinktionswert, der vor der Aminopyrinfusion entnommenen Leerwerte abgezogen. Nach entsprechender Berücksichtigung erhielten wir sodann die Aminopyrinkonzentration pro ml Magensaft bzw. pro ml Blutplasma. Der Magensaft für die Analysenwerte wurde bei den zuerst durchgeführten Experimenten mit Sch 1000 vor Beginn der Histamininfusion entnommen und war etwas schleimhaltiger als derjenige in den Atropinversuchen. Bei diesen wurde er nach einer einmaligen Histaminvorinjektion aufgefangen.

Die Berechnung der Aminopyrinclearance geschah nach der Formel

$$C = \frac{G \times V}{P} \text{ (ml/min)}$$

Hier bedeuten:

C = Magenschleimhautdurchblutung (ml/min)

G = Aminopyrinkonzentration im Magensaft (g/ml)

P = Aminopyrinkonzentration im Blutplasma (g/ml)

V = Magensaftvolumen (ml/min).

C. Weitere Analysen des Magensaftes

Von den in den 15 min-Perioden entnommenen Magensaftproben wurde mit Hilfe eines Maßzylinders das jeweilige Volumen (V) bestimmt. Anschließend wurde der pH-Wert jeder Magensaftprobe gemessen (pH-Meter PM-7 der Firma Radiometer) und durch nachfolgende elektrometrische Titration mit 0,1 n Natronlauge auf pH 7 die Säurekonzentration (mVal/l) und Säuremenge (mVal) ermittelt.

3. Untersuchte Substanzen

An Substanzen wurden die beiden Anticholinergika Atropinsulfat (A) sowie Sch 1000 (S) untersucht. Bei Sch 1000 handelt es sich um das Anticholinergikum N-isopropyl-nortropin-tropasäureester-brommethyлат. Die Substanz zeichnet sich gegenüber Atropin vor allem durch eine sehr lang anhaltende Magensekretionshemmung aus, die sich beim Menschen auf 10 - 12 h erstreckt (KLINGSPÖHR, 1972). Beide Verbindungen wurden jeweils intravenös in Dosen verabreicht, die die histaminstimulierte Magensaftsekretion des Hundes auf die Hälfte reduzieren. Dabei beträgt die ED₅₀ für Atropinsulfat 40 µg/kg und diejenige für Sch 1000 35 µg/kg.

4. Biometrische Bearbeitung der Meßergebnisse

Für die Untersuchung der Zeit-Wirkungskurven der Parameter Volumen (V), Wasserstoffionenkonzentration (H), Säuremenge (VH), Quotient R und Magenschleimhautdurchblutung (C) wurde in allen Versuchen der Zeitabschnitt vom Ausgangswert (0) bis 90 Minuten nach Applikation des zu testenden Pharmakons zugrunde gelegt. Dabei wurden für jeden Parameter zu jedem Zeitpunkt der Mittelwert aus allen Versuchen und die dazugehörigen Standardabweichung ermittelt (Tab. 3 und 4).

Für die weitere Auswertung der Meßergebnisse wurden Regressionskoeffizient und Korrelationskoeffizient benutzt, wobei x immer die Zeit zu den verschiedenen Parametern V, H, VH, R und VR geprüft wurde.

Außerdem wurde eine Linearitätsprüfung mit der Zeit x und dem Parameter V als y durchgeführt (WEBER, 1967; LINDER, 1964 und SNEDECOR, 1967).

III. E R G E B N I S S E

1. Die Wirkung von Atropin (A) und Sch 1000 (S) auf das Magensaftvolumen (V), die Wasserstoffionenkonzentration (H) und den Quotienten R an wachen Magen fistel-hunden während einer Histamin-Dauerinfusion

In Tab. 1 sind die in Versuchen an 8 verschiedenen Hunden nach i. v. Injektion von 40 μ g/kg Atropinsulfat erhaltenen Meßwerte der untersuchten Parameter zusammengestellt. Die Substanz wurde jeweils vor der in Tab. 1 mit 15' bezeichneten 15 min-Periode verabreicht. Es ist zu ersehen, daß bei einer Versuchsdauer von 90 min das sezernierte Magensaftvolumen auf etwa 45 % reduziert wird. Die Wasserstoffionenkonzentration der Magensaftproben sowie die Werte für den Parameter R erscheinen während der gesamten Versuchszeit konstant.

In Tab. 2 sind die entsprechenden Werte für 7 verschiedene Hunde wiedergegeben, die nach Bestimmung der Ausgangswerte jeweils 35 μ g/kg Sch 1000 i. v. erhielten. Die Tabelle zeigt insgesamt für alle aufgeführten Grundparameter sehr ähnliche Veränderungen wie sie nach Atropin-Injektion beobachtet wurden. Vergleicht man die Ausgangswerte mit den Endwerten der Versuche, so ergibt sich für das Magensaftvolumen eine Verminderung um ebenfalls 45 %.

Die Wasserstoffionenkonzentration verändert sich während der Versuchszeit praktisch nicht. Die Werte für R verändern sich ebenfalls kaum, sind aber insgesamt niedriger als bei den oben beschriebenen Versuchen mit Atropin.

2. Statistische Auswertung der Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf die Magensekretion und die Aminopyrinclearance

Die unter Abschnitt III, 1. beschriebenen Ergebnisse lassen für beide Anticholinergika hinsichtlich der gemessenen Grundparameter eine weitgehende Übereinstimmung der Wirkung erkennen. Zur Prüfung der Frage, ob das Wirkungsspektrum beider Substanzen einander entspricht oder ob statistisch zu sichernde Differenzen vorliegen, wurden die gewonnenen Meßwerte, die von diesen abgeleiteten Größen und insbesondere die Zeit-Wirkungskurven sämtlicher Ergebnisse einander gegenübergestellt.

A. Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf das Magensaftvolumen

In Tab. 3 und 4 sind Mittelwert und Standardabweichung für das sezernierte Magensaftvolumen von 7 bzw. 8 Tieren vor Injektion sowie für jeden Meßpunkt nach i. v. Injektion (Abb. 1 und 2) von

40 $\mu\text{g/kg}$ Atropin bzw. 35 $\mu\text{g/kg}$ Sch 1000 (15', 30', 45', 60', 75' und 90') wiedergegeben.

Der hemmende Effekt beider Substanzen auf die Volumensekretion liegt während der Versuchsdauer im gleichen Bereich. Ein Mittelwert für die Senkung läßt sich in Form der gemeinsamen Regressionskoeffizienten als Abnahme der Sekretion pro min angeben. Der Regressionskoeffizient b für das Volumen in Abhängigkeit von der Zeit beträgt für Atropin -0,2682, für Sch 1000 -0,2313. Die Regressionsgeraden innerhalb der einzelnen Versuche verlaufen statistisch gesichert parallel ($p < 0,008$). Bei der Prüfung beider Versuchsgruppen auf Linearität der Zeit-Wirkungskurven ergibt sich eine signifikante, lineare Abhängigkeit zwischen der Zeit und der Abnahme des Magensaftvolumens.

B. Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf die Wasserstoffionenkonzentration und auf die sezernierte Säuremenge

In Tab. 3 und 4 sind für die Versuche mit Atropin und Sch 1000 die Mittelwerte für die Wasserstoffionenkonzentration sowie für die Säuremenge mit den entsprechenden Standardabweichungen für den jeweilig gleichen Meßpunkt aller Versuche wiedergegeben.

Die Mittelwerte der Wasserstoffionenkonzentration bewegen sich bei beiden Substanzen im gleichen Bereich (149 - 158 mval/l). Bei einem $b_A = 0,0378$ sowie einem $b_S = 0,0616$ und einem $p > 0,05$ kann man sagen, daß sich die Wasserstoffionenkonzentration nach Substanzgabe nicht verändert. Daraus ergeben sich bei der Bestimmung der Säuremenge bei beiden Substanzen die für das Magensaftvolumen erhaltenen Werte, die in Abschnitt A dargestellt sind.

Zwischen den Standardabweichungen beider Versuchsserien bestehen für die Wasserstoffionenkonzentration und dementsprechend auch für die Säuremenge große Unterschiede. Bei den Versuchen mit Atropin sind die Standardabweichungen sehr viel größer als diejenigen bei den Versuchen mit Sch 1000. Dies könnte auf eine bessere Verträglichkeit von Sch 1000 gegenüber Atropin zurückgeführt werden (vgl. Diskussion).

C. Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf den Quotienten R und die Magenschleimhautdurchblutung

In Tab. 3 und 4 sind die für den Quotienten R und für die Aminopyrinclearance ermittelten Mittelwerte für jeweils 7 Zeitpunkte beider Versuchsgruppen sowie die dazugehörigen Standardabweichungen zusammengestellt. Zwischen den Mittelwerten der einzelnen Tiere kann man für den Quotienten R signifikante Unterschiede

nachweisen. Die Mittelwerte der Atropinversuche liegen um etwa 40 % höher als diejenigen mit Sch 1000. Ein $b_A = -0,0109$ sowie ein $b_S = 0,0354$ und einem $p > 0,05$ besagen, wie bei der Wasserstoffionenkonzentration, daß der Quotient R durch die Substanzwirkung keine Änderung erfährt und als konstant angesehen werden kann. Die Standardabweichungen liegen wiederum bei den Versuchen mit Atropin sehr viel höher als diejenigen bei Sch 1000, was wiederum auf eine bessere Verträglichkeit von Sch 1000 hinweisen dürfte (vgl. Diskussion).

Für die Magenschleimhautdurchblutung gelten demnach entsprechende Aussagen wie für die Säuremenge.

Die durch Atropin bzw. Sch 1000 bedingte Abnahme des Magensaftvolumens hat eine Veränderung der Magenschleimhautdurchblutung im Gefolge.

D. Zusammenfassender Vergleich von Atropin und Sch 1000

Für alle gemessenen Parameter besteht für das Wirkungsspektrum beider Substanzen eine signifikante Übereinstimmung, da zwischen den Korrelationskoeffizienten der beiden Versuchsgruppen kein Unterschied besteht, was besagt, daß der Zusammenhang zwischen x und den verschiedenen Parametern y in beiden Gruppen gleich ist.

IV. D I S K U S S I O N

1. Diskussion der Methodik

A. Die Aminopyrinclearance als Maß der Magenschleimhautdurchblutung

In früheren Untersuchungen wurde die Farbe oder der Durchmesser der Mikrogefäße der Magenschleimhaut als Maß für deren Durchblutung herangezogen (BEAUMONT, 1959). Mit Hilfe dieser Größen kann die Durchblutung jedoch nur grob-qualitativ abgeschätzt werden, da sowohl die Schleimhautfarbe, als auch die Weite der Mikrogefäße nicht notwendigerweise mit der Durchblutung korreliert sind.

In den letzten Jahren sind vor allem Durchblutungsmessungen der Magenschleimhaut mit Hilfe von Wärmeleitsonden versucht worden (DIEZEMANN, 1966). Bekanntlich ergeben auch diese Messungen bestenfalls nur Relativwerte. Daneben ist es außerordentlich schwierig, entsprechende Sonden ohne allzugroßes Trauma über längere Zeit an derselben Stelle der Magenwand zu fixieren.

Die Messungen des totalen arteriellen Zuflusses zum Magen mit Hilfe elektromagnetischer Flowmeter, wie sie von JACOBSON et al. (1966) durchgeführt wurde, und die

Messung des totalenvenösen Ausflusses (WILLOX et al., 1961) haben den Nachteil, daß sie nicht zwischen der Schleimhaut- und Muskeldurchblutung unterscheiden.

Messungen mit den Radioisotopen K^{42} (DELANEY und GRIM, 1965) und Rb^{86} (DELANEY und COUSTER, 1965) unterscheiden zwischen der Magenschleimhaut und Muskeldurchblutung. Dieses Vorgehen hat jedoch den Nachteil, daß an einem Tier immer nur eine Messung durchgeführt werden kann, da die Magenschleimhaut und die Muskulatur anschließend getrennt voneinander aufgearbeitet werden müssen. Außerdem kann keine gleichzeitige Bestimmung der Magensaftsekretion erfolgen.

Die vor allem von JACOBSON (1968) erprobte und von uns in den vorliegenden Experimenten angewandte Methode der Aminopyrinclearance hat gegenüber den oben beschriebenen Verfahren folgende Vorteile:

1. Die Experimente können am wachen Versuchstier durchgeführt werden.
2. Mit der Aminopyrinclearance erfaßt man ausschließlich die Magenschleimhautdurchblutung.
3. Gleichzeitige Messungen der Magensekretion sind problemlos möglich.

4. Die Magenfistelhunde können wiederholt zu Versuchen herangezogen werden.
5. Aminopyrin hat keinen Effekt auf die Magenschleimhautdurchblutung.

Diesen Vorteilen stehen nur einzelne Nachteile gegenüber. So können mit der Aminopyrin-Clearance keine fortlaufenden Messungen durchgeführt werden. Das kürzestmögliche Intervall der Einzelmessungen wird durch die Häufigkeit bestimmt, mit der gleichzeitig Blut- und Magensaftproben entnommen werden können. Damit sind sehr rasch ablaufende Veränderungen der Magenschleimhautdurchblutung nicht zu erfassen. Als weiterer, erheblicher Nachteil muß der schwierige Analysengang von Aminopyrin in Körperflüssigkeiten genannt werden. Um die Analysenfehler möglichst niedrig zu halten, wurden von jeder Einzelprobe Doppelbestimmungen durchgeführt. Da die maximale Aminopyrindiffusion aus den Magenschleimhautgefäßen in das Magelumen nur bei saurem pH des Magensaftes geschieht, muß die Bestimmung der Aminopyrin-clearance an Fistelhunden zur Aufrechterhaltung eines entsprechenden pH-Gradienten stets mit der Dauerinfusion einer sekretionssteigernden Substanz einhergehen. Untersuchungen an nichtstimulierten Hunden sind nur nach Herstellung eines Magenblindsacks (z. B. HEIDENHAIN-POUCH) möglich, wenn dieser mit Salzsäure bekannter Kon-

zentration gefüllt bzw. perfundiert wird (COWLEY und CODE, 1970). Bei diesem Vorgehen verzichtet man jedoch auf die Bestimmung der Magenschleimhautdurchblutung des gesamten Magens.

B. Eigene methodische Neuerungen

Die von uns gewählte Versuchsanordnung entsprach prinzipiell der von JACOBSON et al. (1966) beschriebenen Methodik. Als wichtiger Unterschied gegenüber praktisch allen bisherigen Untersuchern haben wir jedoch mit Fisteln des gesamten Magens gearbeitet, d. h. es wurde die vollständige Magenschleimhautdurchblutung untersucht.

Im Verlauf unserer Vorversuche stellte es sich heraus, daß bei der von diesen Autoren gewählten Aminopyrindosis für die Dauerinfusion von 5 mg/kg h die Aminopyrinkonzentration im Blutplasma sehr niedrig war und in den Leerversuchen Konzentrationsschwankungen von über $\pm 10\%$ auftraten. Aus diesem Grund erhöhten wir die pro kg und h kontinuierlich infundierte Menge auf 10 mg Aminopyrin. Dies ist zulässig, da feststeht, daß Aminopyrin ohne Einfluss auf die Magensekretion und die Magenschleimhautdurchblutung ist (JACOBSON et al., 1967; JACOBSON, 1968).

Eine weitere Variation betrifft die von uns zur Stimulation der Magensekretion benutzte Histamindosis.

Während JACOBSON et al. (1966) die Histamindosis ohne

sie auf das Körpergewicht des Versuchstieres zu beziehen, stündlich verdoppelten, bis die maximale Sekretion erreicht war, benutzten wir in allen Experimenten eine Dauerinfusion, die $40 \mu\text{g/kg h}$ Histaminbase betrug. Durch diese Infusion wurde nach eigenen Vorversuchen vergleichsweise rasch eine submaximale Magensaftsekretion erreicht, was aus den Beobachtungen von HUTCHISON et al. (1969) sowie MAKHOULF (1969) entspricht. Hierdurch wurde erreicht, daß schon 2 h nach Infusionsbeginn das zu testende Pharmakon injiziert werden konnte. Dies war in den von JACOBSON et al. (1966, 1967) publizierten Versuchen erst nach 4-stündiger Histamininfusion möglich. Unser Vorgehen hat damit nicht nur den Vorteil einer Zeiterparnis, sondern die einzelnen Tiere waren insgesamt weniger lange im Versuch und befanden sich auch am Ende der Experimente noch in gutem Allgemeinzustand.

C. Fehlermöglichkeiten

Daß die von uns verwendeten Hunde eine totale Magenfistel hatten, hat den Vorteil, daß die gesamte Magenschleimhautdurchblutung gemessen werden kann. Demgegenüber hat diese Anordnung den Nachteil, daß der Magensaft mit Speichel und Duodenalininhalt kontaminiert werden kann. Da die getesteten Anticholinergika die Speichelsekretion hemmen, dürfte diese kaum zu Verfälschungen der Meßergebnisse geführt haben.

Demgegenüber wurde mehrfach nach Gabe von Atropin und in einem Fall auch nach Sch 1000 ein Brechreiz beobachtet. In solchen Fällen wurde mitunter eine leicht grüne Verfärbung des Magensaftes beobachtet. Diese ist am ehesten durch eine Flüssigkeitsregurgitation aus dem Duodenum bei bestehendem Brechreiz und zu vermutender Erschlaffung des Pylorus zu deuten.

2. Diskussion der Ergebnisse

A. Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf die Sekretionsparameter

Der Einfluß der beiden Anticholinergika auf das Magensaftvolumen, die Wasserstoffionenkonzentration und die sezernierte Säuremenge während der konstanten Histamindauerinfusion ist insgesamt einheitlich. Beide Substanzen führen nach 90 min über eine lineare Zeit-Wirkungskurve zu einer Abnahme des Magensaftvolumens um ca. 45 %, wobei die Werte der Regressionskoeffizienten sehr dicht beieinanderliegen. Die H-Ionenkonzentration blieb während der Versuche statistisch gesichert konstant. Über entsprechende Ergebnisse berichten HIRSCHOWITZ und SACHS (1969). Diese Autoren beobachteten ebenfalls an Hunden mit einer Ganzmagenfistel während einer Histamindauerinfusion, daß 80 μ g/kg Atropin zu einer linearen Abnahme des Magensaftvolumens bei Konstanz der H-Ionenkonzentration führt. Eine konstante Säurekonzentration im Magensaft histaminstimulierter Hunde nach Atropin fanden auch JANOWITZ et al. (1956). Im Gegensatz hierzu beobachtete GRAY (1937) an histaminstimulierten Hunden mit einem PAVLOV-POUCH eine geringe Zunahme der H-Ionenkonzentration bei Abnahme des sezernierten Volumens,

was möglicherweise mit der Wahl des Nebenmagens zusammenhängt.

Auffallend sind die zwischen den Versuchsgruppen bestehenden Unterschiede zwischen den Standardabweichungen für die Wasserstoffionenkonzentration. Dabei muß man bedenken, daß die Magensaftproben aus Ganzmagenfisteln sowohl mit Speichel als auch mit Duodenalininhalt kontaminiert sein können. Da beide Anticholinergika die Speichelsekretion in etwa gleichem Ausmaß inhibieren, dürften Speichelbeimengungen nur von untergeordneter Bedeutung sein.

Demgegenüber wurde in 4 der 8 Atropinversuche eine grünliche Verfärbung der Magensaftproben beobachtet, bei gleichzeitiger Übelkeit der Tiere. Dies ist am ehesten auf eine Regurgitation von basischem Duodenalininhalt bei Erschlaffung des Pylorus zu deuten. Da wir nach Gabe von Sch 1000 in keinem Experiment einen derartigen Hinweis auf eine Regurgitation von Dünndarminhalt beobachten konnten, scheint sich Sch 1000 gegenüber Atropin durch eine deutlich bessere Verträglichkeit auszuzeichnen.

Durch diese Beobachtungen werden auch die größeren Streuungen für die Wasserstoffionen-

konzentration der Atropinversuche gegenüber den entsprechenden Werten nach Gabe von Sch 1000 ohne weiteres verständlich.

Insgesamt stützen unsere Befunde einmal mehr die Hypothese, daß die Azidität der primären Parietalzellsekretion recht konstant ist und nicht durch Änderungen der Volumensekretion beeinflußt wird.

Aufgrund der weitgehenden Konstanz der Wasserstoffionenkonzentration und der linearen Abnahme des Magensaftvolumens nach Applikation von Atropin und Sch 1000 ist es nur logisch, daß das Produkt beider Parameter, d. h. die sezernierte Säurenmenge mit der Zeit linear abnimmt.

B. Die Wirkung von Atropin und Sch 1000 auf den Quotienten R und die Aminopyrinclearance

Für den Quotienten R (=Aminopyrinks-konzentration im Magensaft/ Aminopyrinks-konzentration im Blut) fanden wir Einzelwerte, die bei einer Spanne von 14 - 59 zumeist um 30 lagen. Diese Werte liegen im Bereich entsprechender Daten der Literatur, wobei die Spannen von 12 - 240 angegeben werden (JACOBSON et al., 1966a, 1966b, 1967, 1969; COWLEY et al., 1969). Der in der Literatur zumeist mitgeteilte Mittelwert für R liegt bei 40 (JACOBSON, 1966). Diesem Wert kommt der Mittel-

wert der Ausgangsmessungen der nachfolgend mit Atropin behandelten Tiere mit etwa 35 sehr nahe, während der entsprechende Mittelwert für die Sch 1000-Versuche etwa 26 beträgt. Der Unterschied der Ausgangswerte für R zwischen beiden Tierkollektiven erstreckt sich lediglich auf die angegebenen Mittelwerte. Er ist am ehesten durch eine gering unterschiedliche Bestimmung des Analysenleerwertes zu deuten (s. S. 10).

Vor und nach Gabe von Atropin und Sch 1000 haben wir eine statistisch gesicherte Konstanz von R beobachtet. Entsprechende Vergleichsdaten für den Faktor R nach Gabe von Anticholinergika liegen in der Literatur nicht vor.

Die von uns ermittelten Ausgangswerte der Aminopyrin-clearance stehen mit den Ausgangswerten anderer Autoren, die eine vergleichbare Histaminstimulation durchgeführt haben, in guter Übereinstimmung (JACOBSON et al., 1966, 1967; MOODY, 1967). Die von uns beobachtete prozentuale Senkung der Mukosadurchblutung nach Atropin beläuft sich im Mittel der 8 Versuche auf ca. 45 % der Ausgangswerte und diejenigen nach Sch 1000 betrugen im Mittel ca. 40 %.

Diese Ergebnisse zeigen, daß beide Anticholinergika die Magenschleimhautdurchblutung in sehr übereinstimmendem

Ausmaß vermindern. Entsprechende Vergleichszahlen in der Literatur für die Wirkung von Anticholinergika auf die Magenschleimhautdurchblutung liegen unseres Wissens nicht vor. Lediglich SWAN et al. (1967) haben an 4 Hunden mit HEIDENHAIN-POUCH eine Abnahme der durch Insulinstimulation gesteigerten Magensekretion und Magenschleimhautdurchblutung nach Gabe von 1,5 mg i. v. beobachtet. Dabei nahm die Magenschleimhautdurchblutung von 57 ml/min auf 4 ml/min ab. Bedauerlicherweise haben diese Autoren keine Werte für R angegeben.

An der von uns beobachteten Verminderung der Magenschleimhautdurchblutung ist aufgrund der Clearance-Definition ($\text{Clearance} = R \times V$) die substanzbedingte Hemmung der Volumensekretion schwergewichtig beteiligt. Neben der Beeinflussung der Volumensekretion kann die Clearance jedoch auch durch die Veränderungen von R kleiner oder größer werden. So fanden z. B. JACOBSON et al., 1967, daß die Injektion von Adrenalin während einer Gastrin-Dauerinfusion zu einer auffallend starken Erhöhung von R führte, wobei die Größe des sezernierten Magensaftvolumens konstant blieb. Sekretin bewirkt bei gleichzeitiger Hemmung der gastrin-stimulierten Sekretion eine starke Erhöhung von R und Abnahme der Clearance (JACOBSON et al., 1966). Entsprechende Wirkungen zeigen Isoproterenol und Vasopressin an histamin-stimulierten Hunden, wenngleich in geringerer Ausprägung. Im weiteren ergab sich für eine gleichstarke Sekretionssteigerung durch Histamin oder Gastrin, daß der stärkere Vasodilatator Histamin aufgrund eines höheren Wertes von R zu einer größeren Clearance führt.

Diese Beobachtungen zeigen grundsätzlich, daß eine Veränderung der Clearance durch Veränderung des Parameters R auch unabhängig von der Volumensekretion möglich ist. Gleichzeitig belegen sie, daß eine Dissoziation zwischen HCl-Sekretion und Aminopyrin-clearance auftreten kann.

Der Parameter R stellt einen Indikation für die durchblutungsbedingte Begrenzung des Aminopyrinübertritts aus den

Magenschleimhautkapillaren in das Magenlumen dar. R kann daher als Maß für die Blutmenge angesehen werden, die pro sezernierter Magensaftmenge unter den jeweiligen Bedingungen durch die Mukosa hindurchgeflossen ist, d. h. R gibt bereits eine Information über das Ausmaß der Magenschleimhautdurchblutung pro sezernierter Salzsäuremenge.

Damit zeigt ein hohes R eine zur Sekretion unproportional hohe Durchblutung an wie sie von JACOBSON et al. (1966) nach Sekretin, Vasopressin, Adrenalin und geringen Isoproterenoldosen beobachtet wurde. Wie oben ausgeführt, kam es in unseren Experimenten sowohl nach Verabreichung von Atropin als auch nach Gabe von Sch 1000 in sehr übereinstimmender Weise zu einer Abnahme der Clearance durch Verminderung der Volumensekretion, bei weitgehender Konstanz von R. Gleichzeitig nahm die pro Zeiteinheit sezernierte Säuremenge nach Gabe beider Anticholinergika in übereinstimmender Weise ab. Hinsichtlich der Beziehung zwischen R und der pro Zeiteinheit sezernierten Salzsäuremenge bedeutet dies, daß nach Gabe beider Anticholinergika pro sezernierter HCl-Menge die Magenschleimhautdurchblutung relativ zugenommen hat. Für die Beziehung zwischen Aminopyrinclearance und Magensekretion gilt, daß beide Parameter um ca. 45 % abgenommen haben, d. h. die absolute Magenschleimhautdurchblutung pro sezernierter Säuremenge ist nach Gabe beider Anticholinergika annähernd konstant geblieben. Hieraus ist zu schließen, daß die Anticholinergika nicht durch

eine Durchblutungsverminderung zu einer Abnahme der Magensaftsekretion führen, was aufgrund des bekannt hohen O_2 -Bedarfs für die Säuresekretion möglich erscheint.

Aus diesen Ergebnissen wird gleichzeitig deutlich, daß die untersuchten Anticholinergika den Sekretionsmechanismus unmittelbar - vermutlich im Bereich der Parietalzellen - beeinflussen.

Die Tatsache, daß Atropin und Sch 1000 die Magenschleimhautdurchblutung in Relation zur Säuresekretion nicht verändern, d. h. die absolute Verminderung der Magenschleimhautdurchblutung nicht in den kritischen niedrigen Bereich führt, daß die Säuresekretion gehemmt wird, ist gleichzeitig für therapeutische Überlegungen bedeutsam.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

An Hunden mit Ganzmagenfisteln wurde unter maximaler Histaminstimulation die Wirkung der beiden Anticholinergika Atropinsulfat und Sch 1000 auf die Magensekretion und die Magenschleimhautdurchblutung (Aminopyrinclearance) untersucht. Atropin kam in 8 Versuchen in einer Dosis von $40 \mu\text{g/kg}$ i. v. und Sch 1000 (N-isopropyl-nortropin-tropasäureesterbrommethylat) in 7 Versuchen in einer Dosis von $35 \mu\text{g/kg}$ i. v. zur Anwendung.

Die Experimente ergaben:

1. Beide Anticholinergika führen in einheitlicher Weise über eine lineare Zeitwirkungskurve nach 90 min zu einer Verminderung des Magensaftvolumens (V) ca. 45 %. Nach Injektion beider Substanzen blieb die Wasserstoffionenkonzentration (H) im Magensaft statistisch gesichert konstant. Dementsprechend nahm die pro Zeiteinheit sezernierte Säurenmenge (VH) nach Gabe der Substanzen linear um im Mittel 45 % ab.
2. Der für die Aminopyrinclearance (C) neben dem Magensaftvolumen (V) entscheidende Grundparameter R (= Aminopyrin-

konzentration im Magensaft/Aminopyrinkonzentration im Blutplasma) blieb nach Gabe beider Anticholinergika ebenfalls konstant. Aufgrund der Clearance-Definition ($C = RV$) ergibt sich somit, daß die Magenschleimhautdurchblutung nach Verabreichung von Atropin um etwa 45 % und bei Sch 1000 um etwa 40 % abnimmt.

3. Für die Beziehung zwischen der Magenschleimhautdurchblutung und der sezernierten Säuremenge gilt, daß beide Größen nach Verabreichung beider Substanzen parallel miteinander abnehmen. Das bedeutet, daß sich die Durchblutung pro mval sezernierter Salzsäure nicht verändert hat. Die Abnahme der Säuresekretion ist folglich nicht durch die Verminderung der Durchblutung bedingt. Beide Anticholinergika wirken demnach sowohl auf die Magenschleimhautgefäße als auch davon unabhängig auf den Bereich der Parietalzellen.

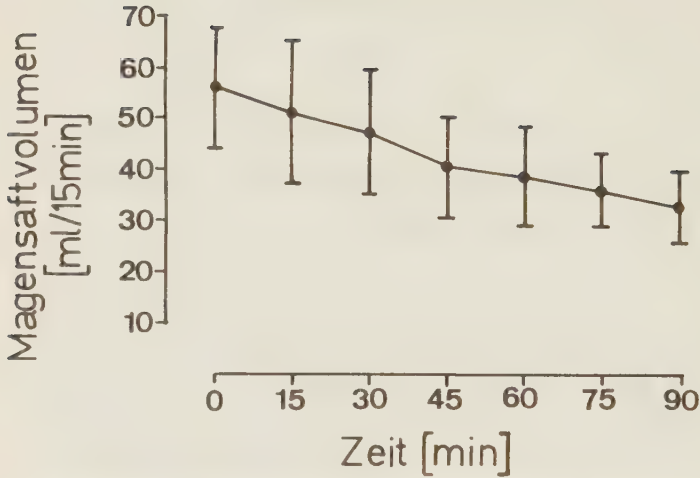


Abb. 1: Mittelwert und Standardabweichung für das sezernierte Magensaftvolumen von 8 Tieren vor Injektion (0) sowie für jeden Meßpunkt nach i. v. Injektion von 40 $\mu\text{g/kg}$ Atropin.

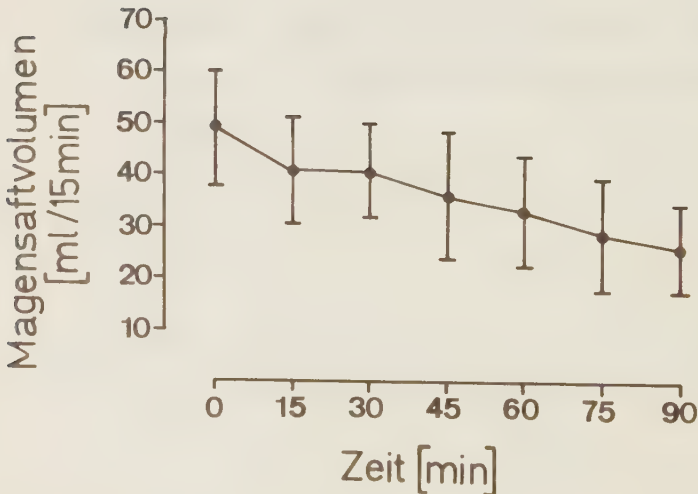


Abb. 2: Mittelwert und Standardabweichung für das sezernierte Magensaftvolumen von 7 Tieren vor Injektion (0) sowie für jeden Meßpunkt nach i. v. Injektion von 35 $\mu\text{g/kg}$ Sch 1 000.

Tabelle 1: Meßwerte für die Versuche mit ATROPIN - Die Wirkung von Atropin (40 μ g/kg i. v.) auf das Magensaftvolumen (V in ml), die Wasserstoffionenkonzentration (H in mVal/l) und den Quotienten R (Aminopyrinkonzentration pro ml Magensaft/ Aminopyrinkonzentration pro ml Plasma) bei 8 wachen Magen fistelungen während einer konstanten Histamin-Dauerinfusion (40 μ g/kg h Histaminbase). Die unter der Zeitkolonne 0' aufgeführten Werte stellen das arithmetische Mittel von jeweils 3 Vorperioden von 15 min Dauer dar, nach denen das Pharmakon injiziert wurde.

	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'
Vers. 1	V 47	34	34	24	27	25	23	19	20	20
	H 154	155	154	159	158	159	159	155	160	158
	R 33,0303	33,5714	31,1111	29,0476	29,5238	27,8000	26,2353	24,3333	24,1379	26,3636
Vers. 2	V 59	58	56	48	42	38	39	33	23	
	H 151	155	167	168	157	157	166	160	165	
	R 54,5946	59,1892	61,2500	55,6250	52,2222	56,1538	51,5625	63,8461	58,4000	
Vers. 3	V 48	45	40	40	35	32	33	30		
	H 141	147	151	160	156	158	152	143		
	R 38,8889	39,6970	37,1831	37,3333	38,2278	36,5333	35,6322	30,7527		35
Vers. 4	V 74	68	64	48	47	40	24	31	26	
	H 155	160	156	157	162	156	155	149	152	
	R 27,8431	31,5686	32,5806	29,6190	30,8571	32,6531	34,5194	32,0779	34,7761	
Vers. 5	V 47	42	41	36	26	32	26			
	H 160	162	159	154	152	159	160			
	R 23,4444	22,5555	23,7838	30,9202	30,7602	28,1564	26,6667			
Vers. 6	V 48	40	40	33	35	33	32			
	H 124	118	126	140	134	124	124			
	R 25,6000	28,3673	27,2000	26,7532	25,7895	23,1707	25,1724			
Vers. 7	V 75	75	64	55	54	50	40	30		
	H 162	156	164	165	163	162	163	167		
	R 39,6923	34,5454	37,4545	29,0000	31,3333	35,6626	35,7778	37,2152		
Vers. 8	V 51	47	40	39	39	35	39	30		
	H 147	146	143	149	150	144	140	152		
	R 30,0775	30,0000	30,5263	33,4815	31,2592	33,2353	33,1343	35,1938		

Tabelle 2: Meßwerte für die Versuche mit Sch 1000. Die Wirkung von Sch 1000 ($35 \mu\text{g/kg i.v.}$) auf das Magensaftvolumen (V in ml), die Wasserstoffionenkonzentration (H in mVal/l) und den Quotienten R (Aminopyrinkonzentration pro ml Magensaft/ Aminopyrinkonzentration pro ml Plasma) bei 7 wachen Magen fistelunden während einer konstanten Histamin-Dauerinfusion ($40 \mu\text{g/kg h}$ Histaminbase). Die unter der Zeitkolonne 0' aufgeführten Werte stellen das arithmetische Mittel von jeweils 3 Vorperioden von 15 min Dauer dar, nach denen das Pharmakon injiziert wurde.

	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	140'	165'
Vers. 1	V 55	37	32	22	19	18	15	14	18	15	13	14
	H 148	142	149	151	150	145	147	148	145	146	149	145
	R 21,5000	24,7273	23,6667	26,7796	23,0986	19,2000	24,5000	23,2000	20,9938	19,9322	17,5969	18,9491
Vers. 2	V 58	43	45	35	28	22	22	18	15	15	15	11
	H 147	145	143	147	142	145	143	141	146	127	133	131
	R 26,0869	25,2174	26,4583	33,6170	33,2758	27,2727	34,5454	25,7471	29,8684	24,8864	25,5128	25,6322
Vers. 3	V 32	30	35	25	28	21	24	24				
	H 150	155	157	160	155	158	161	165				
	R 19,6000	19,5000	18,3333	16,9149	13,8462	12,8571	14,5833	13,9583				
Vers. 4	V 63	58	52	51	45	38	33	25	20	17		
	H 155	158	156	162	161	162	161	160	157	154		
	R 21,6667	23,7209	27,7083	28,0769	34,2308	26,7924	30,9924	24,7059	34,3860	33,2143		
Vers. 5	V 36	29	28	27	27	26	21	21	20			
	H 156	156	158	158	158	159	158	155	156			
	R 30,8974	24,0860	23,5051	28,9362	29,5000	31,4851	30,0000	30,6140	31,2281			
Vers. 6	V 45	45	50	46	45	40	36	30	26			
	H 154	159	162	164	168	168	167	168	164			
	R 30,5263	29,8485	29,8438	32,1212	38,9394	39,0909	38,1818	35,4545	39,0000			
Vers. 7	V 52	48	46	49	45	40	37	37	34	32		
	H 156	155	161	164	163	164	165	164	163	162		
	R 23,6364	20,0000	20,7407	20,8861	20,7407	21,7721	20,4706	19,8851	18,9474	22,4719		

Tab. 3: Zusammenstellung der Zeit-Wirkungskurven ($\bar{x} \pm s$) für 8 Versuche mit Atropin (40 g/kg i. v. nach dem Zeitpunkt 0) für das Magensaftvolumen (V in ml/15 min), für die Wasserstoffionenkonzentration (H in mval/l), für den Quotienten R (Aminopyrinkonzentration pro ml Magensaft/Aminopyrinkonzentration pro ml Plasma), für die Säuremenge (V x H in mval/15 min) und für die Magenschleimhautdurchblutung (V x R in ml/15 min). Außerdem sind der Tabelle die Konfidenzbereiche für die Wasserstoffionenkonzentration ($\bar{H}_0$, $\bar{H}_0$ für $p = 0,05$) sowie für den Quotienten R ($\bar{R}_0$, $\bar{R}_0$) zu entnehmen. Angegeben sind ferner die Regressionskoeffizienten a und b, der Korrelationskoeffizient r und die Irrtumswahrscheinlichkeit p.

Zeit (y)	n	$\bar{V}(\bar{x})$	s	$\bar{H}(\bar{x})$	$\bar{H}_0$	$\bar{H}_0$	s	$\bar{V} \times \bar{H}(\bar{x})$	s
0'	8	56,13	12,01	149,25	139,02	159,48	12,23	8438,00	2246,62
15'	8	51,13	14,43	149,88	138,14	161,61	14,04	7730,13	2542,13
30'	8	47,38	12,01	152,50	141,58	163,42	13,06	7298,38	2258,02
45'	8	40,38	9,81	156,50	149,04	163,96	8,93	6358,25	1777,89
60'	8	38,13	9,54	154,00	146,30	161,70	9,21	5903,50	1688,86
75'	8	35,63	7,35	152,38	141,79	162,96	12,66	5444,63	1330,24
90'	8	32,00	7,01	152,38	140,70	164,05	13,97	4871,88	1181,78
		a = 55,03 b = -0,2682 r = -0,6274 p < 0,0001		a = 150,71 b = 0,0378 r = 0,0977 p > 0,05		a = 8363,28 b = -39,6768 r = -0,5518 p < 0,0001			
		$\bar{R}(\bar{x})$	s	$\bar{R}_0$	$\bar{R}_0$	$\bar{R}_0$	s	$\bar{V} \times \bar{R}(\bar{x})$	s
0'	8	34,15	25,69	42,60	42,60	42,60	10,12	1942,77	780,07
15'	8	34,94	25,75	44,12	44,12	44,12	10,99	1823,79	858,86
30'	8	35,14	25,51	44,76	44,76	44,76	11,51	1717,69	862,86
45'	8	33,97	26,17	41,78	41,78	41,78	9,33	1357,37	599,13
60'	8	33,74	26,88	40,61	40,61	40,61	8,21	1299,03	484,51
75'	8	34,17	25,86	42,48	42,48	42,48	9,94	1239,50	499,59
90'	8	33,59	26,48	40,69	40,69	40,69	8,50	1105,11	471,23
		a = 34,74 b = -0,0109 r = -0,0355 p > 0,05		a = 1942,92 b = -9,7624 r = -0,4212 p < 0,001					

Tab. 4: Zusammenstellung der Zeit-Wirkungskurven ($\bar{x} \pm s$) für 7 Versuche mit Sch 1000 (35 g/kg i. v., nach dem Zeitpunkt 0) für das Magensativolumen (V in ml/15 min), für die Wasserstoffionenkonzentration (H in mval/l), für den Quotienten R (Aminopyrinkonzentration pro ml Magensaft/Aminopyrinkonzentration pro ml Plasma), für die Säuremenge ($V \times H$ in mval/15 min) und für die Magenschleimhautdurchblutung ($V \times R$ in ml/15 min). Außerdem sind in der Tabelle die Konfidenzbereiche für die Wasserstoffionenkonzentration (H_u, H_o für $p=0,05$) sowie für den Quotienten (R_u, R_o für $p = 0,05$) zu entnehmen. Angegeben sind ferner die Regressionskoeffizienten a und b , der Korrelationskoeffizient r und die Irrtumswahrscheinlichkeit p .

Zeit (y)	n	$\bar{V}(\bar{x})$	s	$\bar{H}(\bar{x})$	$\bar{H}_u$	$\bar{H}_o$	s	$\bar{V} \times \bar{H}(\bar{x})$	s
0'	7	48,71	11,51	152,29	148,72	155,8	3,86	7412,71	1735,80
15'	7	41,42	10,31	152,86	146,75	158,9	6,62	6346,00	1692,79
30'	7	41,14	9,39	155,14	148,84	161,4	6,82	6391,43	1539,52
45'	7	36,43	12,19	158,00	151,89	164,1	6,61	5796,43	2092,26
60'	7	33,86	10,87	156,71	148,69	164,7	8,67	5367,43	1947,06
75'	7	29,29	9,71	157,29	148,95	165,6	9,01	4669,71	1757,46
90'	7	26,86	8,47	157,43	149,07	165,8	9,05	4280,43	1532,30
		a = 47,03 b = -0,2313 r = -0,5812 p < 0,0001			a = 152,90 b = 0,0616 r = 0,2562 p > 0,05			a = 7227,74 b = -32,7939 r = -0,5131 p < 0,0001	

	$\bar{R}(\bar{x})$	$\bar{R}_u$	$\bar{R}_o$	s	$\bar{V} \times \bar{R}(\bar{x})$	s
0'	24,84	20,70	28,9	4,49	1200,40	286,45
15'	23,87	20,66	27,0	3,47	994,54	299,41
30'	24,32	20,62	28,0	4,01	1019,27	359,77
45'	26,76	21,24	32,2	5,97	986,12	407,17
60'	27,66	19,52	35,8	8,80	968,68	515,00
75'	25,50	17,59	33,4	8,55	783,83	440,01
90'	27,61	19,99	35,2	8,24	751,74	361,78
	a = 24,20 b = 0,0354 r = -0,1700 p > 0,05			a = 1152,58 b = -4,3285 r = -0,3364 p < 0,01		

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- BEAUMONT, W.: Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion
Dover Publications, Inc. N. Y.
pp 94, 106, 107 (1959)
- BRODIE, B. B. and J. Axelrod: The fate of aminopyrine in man and methods for the estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material
J. Pharmacol. exp. Therap. 99, 171-184 (1950)
- COWLEY, D. J., Ch. F. CODE, R. FIASSE: Gastric mucosal blood flow during secretory inhibition by gastrin pentapeptide and gastrone
Gastroenterology 56, 159-165 (1969)
- COWLEY, D. J. and Ch. F. CODE: Effects of secretory inhibitors on mucosal blood flow in nonsecreting stomach of conscious dogs
Am. J. Physiol. 218, 270-274 (1970)
- DELANEY, J. P. and E. GRIM: Experimentally induced variations in canine gastric blood flow and its distribution
Am. J. Physiol. 208, 353-358 (1965)
- DELANEY, J. P. and J. COUSTER: Gastrointestinal blood flow in the dog
Circulat. Res. 17, 394-402 (1965)
- DIEZEMANN, E.: Langfristige Registrierung der Magenwanddurchblutung an wachen, frei beweglichen Hunden
Pflügers Arch. ges. Physiol 292, 274-276 (1966)

- GRAY, J. S.: The effect of atropine on gastric secretion and its relation to the gastrin theory
Am. J. Physiol. 120, 657-662 (1937)
- HIRSCHOWITZ, B. J. and G. SACHS: Atropine inhibition of insuline-, histamine- and pentagastrin-stimulated gastric electrolyte and pepsin secretion in the dog
Gastroenterology 56, 692-702 (1969)
- HUTCHISON, G. A. and B. J. HIRSCHOWITZ: Two models of gastric H, Na, K, and Cl secretion in the dog using histamine and pentagastrine
Am. J. Physiol. 216, 487-492 (1969)
- JACOBSON, E. D., A. C. K. CHANG: Comparison of gastrin and histamine on gastric mucosal blood flow
Proc. Soc. exp. Biol. 130, 484-486 (1969)
- JACOBSON, E. D.: Comparison of Prostaglandin E₁ and Norepinephrine on the gastric mucosal circulation
Proc. Soc. exp. Biol. 133, 516-519 (1970)
- JACOBSON, E. D., R. H. LINFORD, M. I. GROSSMAN: Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic
J. clin. Invest. 45, 1-13 (1966)
- JACOBSON, E. D.: Clearances of the gastric mucosa
Gastroenterology 54, 434-448 (1968)

- JACOBSON, E. D., M. M. EISENBERG und K. G. SWAN:
Effects of histamine on gastric blood flow
in conscious dogs
Gastroenterology 51, 466-472 (1966)
- JACOBSON, E. D., M. D. KENNETH, M. D. SWAN, J. MORTON and
M. I. GROSSMAN: Blood flow and secretion in
the stomach
Gastroenterology 52, 216-224 (1967)
- JANOWITZ, H. D. and F. HOLLANDER: Effect of atropine on
histamine-stimulated gastric secretion
in the dog
Am. J. Physiol. 186, 373-376 (1956)
- KLINGSPÖHR, H. J.: Persönliche Mitteilung, 1972
- LINDER, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler,
Mediziner und Ingenieure
Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart
4. Aufl. 1964
- MAKHLOUF, G.: The highest effective dose of histamine
for gastric secretion
Gastroenterology 57, 766-767 (1969)
- PARKHURST A. Shore, B. BRODIE and C. A. M. HOBGEN:
The gastric secretion of drugs: A pH parti-
tion hypothesis
J. Pharmacol. exp. Therap. 119, 361-369 (1957)
- SMITH, H.: The kidney p47
Oxford University Press, N. Y.

SNEDECOR and CHOCHRAN: Statistical methods

Sixth edition, 1967

The Iowa State University Press,

Ames, Iowa USA

SWAN, K. G. and E. D. JACOBSON: Gastric blood flow and
secretion in conscious dogs

Am. J. Physiol. 212, 891-896 (1967)

WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

6. Auflage 1967

WILLOX, G. L., B. MICHALYSHYN und K. KOWALEWSKI:

Gastric blood flow and temperature after
histamine in dogs

Arch. int. Physiol. 69, 668-676 (1961)

Herrn Prof. Dr. Franz WALDECK möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für seine fortlaufenden Beratungen bei der Durchführung der Versuche und die vielen Anregungen meinen herzlichen Dank sagen.

Seinem Mitarbeiter Kurt PAULUS danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei den Tierversuchen.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Frau Dr. rer. nat. W. EHRENBURG-KIECKEBUSCH aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Mainz, für die statistische Beratung bei der vorliegenden Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 15. August 1947 wurde ich, Anneliese Brunier, geb. Kasel, als zweite Tochter des Weinkommissionärs Johann Kasel und seiner Frau Johanna, geb. Sauer, in Wittlich geboren.

Nach dem Tode meines Vaters 1951 und der Wiederheirat meiner Mutter mit dem Weinkaufmann Jacob Lehr zogen wir 1953 nach Bingen. Ab 1954 besuchte ich die Volksschule und anschließend ab 1958 das Neusprachliche Gymnasium der Hildegardisschule. 1966 legte ich die Reifeprüfung ab und immatrikulierte mich im Wintersemester 1966/67 für das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Hier bestand ich Vorphysikum, Physikum und Staatsexamen.

Seit dem 1. September 1972 bin ich als Medizinalassistentin an der Universität-Klinik in Mainz tätig.

Am 12. Februar 1971 heiratete ich den Zahnarzt Dr. Eberhard Brunier.

